

- Bonetti PO, Lerman LO, and Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:168-175
- Boucher J, Kleinridders A, and Kahn CR. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6.1: 1-22.
- Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. *Journal of Hypertension* 2005; 23:233-246
- Brutsaert DL. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiological Reviews* 2003; 83.1: 59-115
- Brunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 2001;8:131-136.
- Buurma AJ, Penning ME, Prins F, Schutte JM, Bruijn JA, Wilhelmus S, et al. Ral P. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension.* 2014;64:924-928
- Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chemistry*, 1998;44.8: 1809-1819
- Cappello RE, Mishra N, Romero R, Strauss JS III, and Walsh SW. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-1 in Systemic Vessels of Preeclamptic Women A Critical Mediator of Vascular Dysfunction. *The American Journal of Pathology*, 2011;178.1:451-459
- Carman CV. Mechanisms for transcellular diapedesis: probing and pathfinding by 'invadosome-like protrusions'. *J Cell Sci.* 2009;122.17:3025-3035.
- Carr AC, McCall MR, and Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1716-1723, 2000.
- Chabra N. Endothelial dysfunction-A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*, 2009;4.1:33-39
- Chakrabarti S, Morton JS, and Davidge ST. Mechanisms of Estrogen Effects on the Endothelium: An Overview. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014;30: 705-712
- Chambers AF, Groom AC and MacDonald C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2: 563-572 (2002).
- Charo IF and Ransohoff RM, "The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 6, pp. 610-621, 2006
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Molecular, Cellular, and Vascular Behavior. Journal of the American College of Cardiology*, 2007;49.25:2379-2393
- Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, and Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015; 19.1: 26.
- Cheng HW, Chen YF, Wong JM, Weng CW, Chen HY, Yu SL et al. Cancer cells increase endothelial cell tube formation and survival by activating the PI3K/Akt signalling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2017;36:27
- Chong MSK, Kaing W and Chan JKY. Endothelial Progenitor Cells in Regenerative Medicine: Applications and Challenges. *Stem Cell Translation Medicine*, 2016;5:530-538
- Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview
- Chu AJ. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. *International Journal of Inflammation*, 2011;2011:1-30
- Clifford PS. Local control of blood flow. *Adv Physiol Educ*, 2011; 35. 1: 5-15.
- Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 2003;107:1017-1023.
- Coylewright M, Reckelhoff JF, and Ouyang M. Menopause and Hypertension. An Age-Old Debate. *Hypertension*, 2008;51:952-959
- Cuevas AM and Germain AM. Diet and endothelial function. *Biol Res*, 2004;37: 225-230

ENDOTEL

Fungsi dan Disfungsi

Lapisan sel endotel membentuk endotelium yang melapisi dinding bagian dalam dari pembuluh darah dan limf, semula dianggap sebagai lapisan yang hanya berfungsi pasif sebagai barier semipermeabel antara darah dalam lumen dengan dinding pembuluh darah. Namun sejak ditemukannya NO, endotelium diketahui memiliki peran penting yang sangat unik. Dari penelitian eksperimental preklinis dan klinis telah terbukti bahwa endotelium merupakan lapisan aktif dan dinamis, berperan mempertahankan homeostasis pada keadaan fisiologis dan patologis. Endotelium yang mampu mempertahankan tonus dan struktur vaskuler dengan mengatur keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, inhibisi dan stimulasi faktor pertumbuhan, anti-trombosis dan pro-trombosis, anti-inflamasi dan pro-inflamasi, serta anti-oksidan dan pro-oksidasi.

Keutuhan endotel sangat penting dalam mempertahankan fungsi endotel, karena endotel dapat melepaskan faktor atau mediator yang berperan mengendalikan fungsi endotel. Beberapa faktor risiko kardiovaskuler seperti kadar glukosa, LDL, radikal bebas, infeksi virus, shear stress, termasuk hipertensi, menopause, obesitas, stres, dan aktifitas fisik memicu pelepasan mediator untuk mengaktifkan endotel sehingga menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel ditandai dengan gangguan regulasi mekanisme homeostatik, peningkatan ekspresi molekul adhesi, peningkatan sintesis faktor pro-inflamasi dan pro-trombotik, peningkatan stres oksidatif, dan gangguan modulasi tonus vaskuler. Hasil penelitian menunjukkan bahwa disfungsi endotel menyebabkan aterosklerosis bertahun-tahun sebelum muncul kelainan klinis.

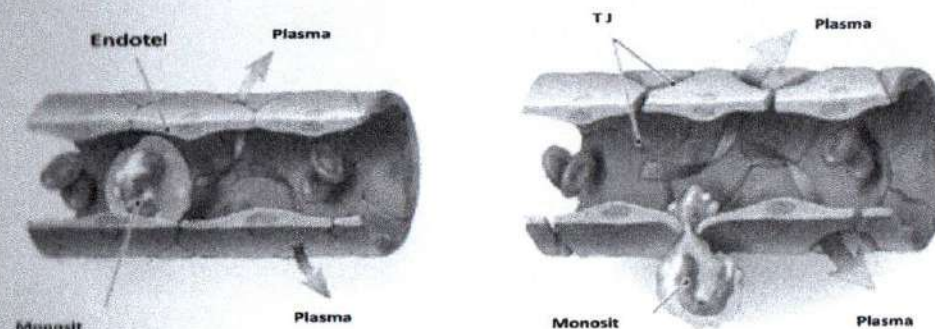
Berbagai deteksi adanya perubahan struktur dan fungsi endotel berkembang dengan pesat dan dimanfaatkan sebagai diagnostik dan terapi.

ENDOTEL Fungsi dan Disfungsi

Eryati Darwin
Eka Fithra Elfi
Dwitya Elvira

ENDOTEL

Fungsi dan Disfungsi



Eryati Darwin
Eka Fithra Elfi
Dwitya Elvira



ENDOTEL : Fungsi dan Disfungsi

Penulis :

Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K) :

Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Dr. Eka Fithra Elfi, SpJP. FIHA :

Dosen Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Dr. Dwitya Elvira, SpPD :

Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Ilustrasi Sampul dan Penata Isi :

Dyans Fahrezionaldo

Safri Yani

Ikhsanul Anwar

Hak Cipta pada Penulis

Diterbitkan dan Dicetak Oleh :

Andalas University Press

Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129, Telp/Faks. : 0751-27066

email : unandpress@unand.ac.id

Anggota :

Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)

Cetakan :

II. Padang, 2018

ISBN : 978-602-8821-44-5

Hak Cipta dilindungi Undang Undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit. Isi di luar tanggung jawab percetakan
Ketentuan Pidana Pasal 72 UU No. 19 Tahun 2002

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000.- (satu juta rupiah) atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000.- (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000.- (lima ratus juta rupiah).

PRAKATA

Buku ini ditulis sebagai pengenalan tentang fungsi dan perubahan fungsi endotel yang menyebabkan gangguan kesehatan terkait kardiovaskuler. Buku ini bertujuan untuk membantu mahasiswa fakultas kedokteran yang saat ini sudah mempergunakan sistem pendidikan *Student Center Learning*, dengan pendekatan *Problem based Learning* (PBL), dimana ilmu dasar yang dipelajari, diintegrasikan dengan ilmu klinik. Disamping itu juga buku ini ditulis untuk membantu mahasiswa dari rumpun ilmu kesehatan lain, dan calon ilmuwan dari bidang ilmu yang berkaitan dengan struktur, fungsi dan disfungsi endotel.

Dalam buku ini dijelaskan bahwa endotel tersusun membentuk lapisan endotelium, dan berdasarkan lokasi anatomis berada diantara aliran darah dan dinding pembuluh sehingga berfungsi sebagai barier terhadap paparan mekanik dan kimia dari aliran darah, dan secara langsung akan mempengaruhi fungsi sel endotel. Sel endotel berperan sebagai regulasi pembuluh darah, melalui mediator yang dihasilkannya. Faktor faktor yang berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskuler yaitu faktor genetik dan faktor non genetik seperti diabetes, obesitas, hipertensi, hiperglikemia, gaya hidup dan lain lain, berperan pada terjadinya aktivasi sel endotel. Endotel teraktivasi akan memicu respon inflamasi dan gangguan keseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi. Hal ini merupakan awal terjadinya gangguan kardiovaskuler seperti aterosklerosis.

Berbagai metode yang dipergunakan untuk mendeteksi fungsi dan disfungsi endotel termasuk perkembangan terapi pada disfungsi endotel diharapkan dapat memberi wawasan tentang berkembangnya ilmu dasar yang juga dapat meningkatkan berkembangnya ilmu klinik.

Berdasarkan bidang ilmu para penulis, dan dengan penjelasan yang sederhana tentang keterkaitan antara fungsi dan disfungsi endotel dengan dasar patogenesis kelainan kardiovaskuler, maka diharapkan bahwa buku ini dapat dipergunakan untuk berbagai strata pendidikan kesehatan. Buku ini jauh dari sempurna, tapi dengan merujuk pada referensi yang diacu, pembaca dapat mengembangkan dan mendapatkan pemahaman dengan lebih lengkap.

Eryati Darwin
Eka Fithra Elfi
Dwitya Elvira

DAFTAR ISI

Prakata	iii
Daftar Isi	v
Daftar Gambar	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Singkatan	xi
Bab 1 PENDAHULUAN	1
Bab 2 ENDOTEL	7
2.1 Struktur Mikroskopis Jantung dan Pembuluh Darah	10
2.2 Struktur Umum Sel Endotel	16
2.3 Endothelial Junction	20
2.4 Struktur endotel kapiler	23
2.5 Struktur Endotel Pembuluh Limf	27
2.6 Struktur endotel sebagai blood-brain barrier	29
2.7 Struktur Endotel pada Glomerulus	30
2.8 Struktur Endotel pada Sistem Respirasi	33
2.9 High Endothelial Venule (HEV)	35
Bab 3 FUNGSI ENDOTEL	38
3.1 Endotel sebagai regulator pembuluh darah	39

3.2	Peran sel endotel dalam mengontrol tonus pembuluh	44
3.3	Peran Endotel sebagai Mediator Proliferasi Sel Otot Polos Pembuluh Darah	52
3.4	Peran Endotel Pada Pengaturan Permeabilitas Vaskuler	53
3.5	Peran endotel pada Hemostasis	56
3.6	Peran endotel pada Proses Penyembuhan Luka	62
3.7	Peran Endotel pada Proses Inflamasi	63
3.8	Peran endotel pada <i>shear stress</i>	71
3.9	Peran Endotel Pada Metabolisme Lipoprotein	74
3.10	Peran Endotel Pada Proses Angiogenesis	76
Bab 4	FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STRUKTUR DAN FUNGSI SEL ENDOTEL	82
Bab 5	DISFUNGSI ENDOTEL	90
5.1	Disfungsi Endotel Pada Dislipidemia	92
5.2	Aterosklerosis	96
5.3	Disfungsi Endotel Pada Resistensi Insulin	105
5.4	Disfungsi Endotel Pada Diabetes	109
5.5	Disfungsi Endotel Pada Penyakit Infeksi Berat dan Sepsis	113
5.6	Disfungsi Endotel Pada Proses Penuaan	117
5.7	Disfungsi Endotel Pada Hipertensi	121
5.8	Disfungsi Endotel Pada Menopause	126
5.9	Disfungsi Endotel Pada Preeklampsia	128
5.10	Disfungsi Endotel Pada Kanker dan Metastasis	133
5.11	Disfungsi Endotel pada Olah Raga	140
Bab 6	PENILAIAN FUNGSI ENDOTEL	144
Bab 7	TERAPI DISFUNGSI ENDOTEL	147
Daftar Pustaka		150
Curriculum Vitae		171
Indeks		180

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Gambaran epitel dan klasifikasi epitel	3
Gambar 2.1	Endotel arteri dan vena dari epikardium dan miokardium dan endotel pada endokardium dan pada kapiler miokardium	11
Gambar 2.2	Perbandingan lapisan dinding pembuluh darah arteri dan vena	15
Gambar 2.3	Gambaran sel endotel pembuluh darah	16
Gambar 2.4	Lapisan glikokaliks pada permukaan endotel pembuluh darah	17
Gambar 2.5	Endothelial junction	20
Gambar 2.6	Gambaran sel endotel pada kapiler	23
Gambar 2.7	Gambaran endotel pada kapiler tipe kontinyu kapiler tipe berfenestra dan sinusoid	25
Gambar 2.8	Struktur endotel sinusoid hati	26
Gambar 2.9	Struktur kapiler pembuluh limf	28
Gambar 2.10	Skema gambaran histologis blood-brain barrier	29
Gambar 2.11	Gambaran mikroskopis glomerulus	31
Gambar 2.12	Gambaran kapiler glomerulus	32
Gambar 2.13	Endotel kapiler paru	34

Gambar 2.14	Perbedaan endotel pada venula post kapiler dengan HEV	36
Gambar 3.1	Fungsi sel endotel	38
Gambar 3.2	Distribusi selektin-P dari weibel pallade bodies pada sel endotel	43
Gambar 3.3	Fungsi oksida nitrat	49
Gambar 3.4	Mekanisme produksi oksida nitrat oleh sel endotel	51
Gambar 3.5	Transportasi molekul melalui jalur transeuler dan paraseuler pada endothelium	55
Gambar 3.6	Mekanisme pembentukan plug trombosit	58
Gambar 3.7	Fase inflamasi, proliferasi dan remodeling pada proses penyembuhan luka	63
Gambar 3.8	Komponen-komponen yang berperan pada inflamasi	65
Gambar 3.9	Proses ekstrasvasi leukosit dari dalam pembuluh darah ke jaringan ekstrasel	68
Gambar 3.10	Perbedaan respon endotel pada shear stress dengan aliran darah normal dan aliran darah terganggu	73
Gambar 3.11	Pembentukan pembuluh darah melalui vaskulogenesis dan angiogenesis	77
Gambar 3.12	Angiogenesis yang terjadi melalui mekanisme pertumbuhan (sprouting) dan intussusception	78
Gambar 4.1	Endotel yang tidak aktif dan aktif	82
Gambar 4.2	Pembentukan mikropartikel dan sel endotel yang bersirkulasi akibat dari aktivasi endotel	84
Gambar 4.3	Faktor-faktor yang mempengaruhi stuktur dan fungsi endotel	87
Gambar 5.1	Pola aliran darah pada percabangan arteri	96
Gambar 5.2	Inflamasi dan aterosklerosis	98
Gambar 5.3	Regulasi sitokin pada patogenesis aterosklerosis	100
Gambar 5.4	Pengaruh LDL pada terjadinya disfungsi endotel	102
Gambar 5.5	Peran OxLDL dalam pembentukan foam cell pada proses aterosklerosis	103

Gambar 5.6	Peran OxLDL pada proliferasi dan migrasi sel otot polos	104
Gambar 5.7	Peran OxLDL dan trombosit pada mekanisme aterosklerosis	105
Gambar 5.8	Disfungsi endotel pada resistensi insulin dan hiperinsulinemia	107
Gambar 5.9	Koagulasi dan reaktivitas trombosit pada diabetes	112
Gambar 5.10	Mekanisme stimulasi monosit dan endotel pada sepsis	115
Gambar 5.11	Perubahan struktur pembuluh darah pada proses penuaan yang diikuti dengan hipertensi	117
Gambar 5.12	Mekanisme peran arginase pada proses penuaan	120
Gambar 5.13	Mekanisme disfungsi endotel dan disfungsi organ pada hipertensi endotel	123
Gambar 5.14	Skema mekanisme hubungan hipertensi dan disfungsi endotel	124
Gambar 5.15	Disfungsi endotel yang dimediasi oleh MMP-1 pada preeklampsia	132
Gambar 5.16	Pengaruh stroma terhadap angiogenesis pada tumor	134
Gambar 5.17	Perbandingan gambaran endotel pembuluh darah normal dan pembuluh darah pada tumor	136
Gambar 5.18	Proses intravasasi dan ekstrasvasi sel tumor pada metastasis sel kanker	138
Gambar 5.19	Respon inflamasi akibat olahraga berlebihan yang melibatkan sistem syaraf pusat dan sistem imun	143
Gambar 6.1	Metode pengukuran fungsi endotel dan kekakuan pembuluh darah dengan FBF dengan infus vasoaktif asetilkolin dan FMD dengan mempergunakan ultrasonografi	144

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Heterogenitas endotel pada organ dan jaringan	24
Tabel 3.1	Mediator yang dilepaskan oleh endotel sebagai regulator	41
Tabel 5.1	Perbedaan antara endothelium sehat dan disfungsi endotel	91
Tabel 4.1	Marker untuk fungsi endotel	145

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin converting enzyme</i>
ADMA	: <i>Asymmetric dimethyl-l-arginine</i>
ADP	: <i>Adenosindiphosphat</i>
AGE	: <i>Advanced glycation end products</i>
ALS	: <i>Amyotrophic lateral sclerosis</i>
Ang-1	: <i>Angiotensin-1</i>
Ang-2	: <i>Angiotensin-2</i>
APC	: <i>Antigen precenting cells</i>
Apo	: <i>Apolipoprotein</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
BALT	: <i>Bronchus-associated lymphoid tissue</i>
BBB	: <i>Blood-brain barrier</i>
aFGF	: <i>Acidic fibroblast growth factors</i>
bFGF	: <i>Basic fibroblast growth factor</i>
bPGF	: <i>Basic fibroblast growth factor</i>
CaM	: <i>Calmodulin</i>
CAM	: <i>Cell adhesion molecules</i>

cGMP	: Cyclic guanosine-3,5-monophosphate
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CRP	: C-reactive proteins
EDF	: Endothelium-derived factors
EDHF	: Endothelium-derived hyperpolarizing factor
EDRF	: Endothelium-derived relaxing factor
eNOS	: endothelial nitric oxide synthase
EBF	: Epstein-Barr virus
ECE	: Endothelin converting enzyme
ELAM	: Endothel-leucocyte adhesion molecule
EMP	: Endothelial microparticles
EPC	: Endothelial progenitor cells
ER	: Estrogen receptor
ESAM	: Endothelial cell selective adhesion molecule
ESL	: endothelial surface layer
ET-1	: Endothelin-1/endotelin-1
ET-2	: Endothelin-2/endotelin-2
ET-3	: Endothelin-3/endotelin-3
FBF	: Forearm blood flow
FDP	: Fibrin degradation product
FGF	: Fibroblast growth factor
FMD	: Flow-mediated dilatation
FRC	: Fibroblast reticular cells
GC	: Guanylate cyclase
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factors
GlyCAM	: Glycolax cells adhesion molecules
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factors
h-CSF	: Hemopoietic colony-stimulating factors
HDL	: High density lipoprotein
HEV	: High endothelial venule
HIF	: Hypoxia-inducible factor
HMWK	: High molecular weight kininogen

HPA axis	: Hypothalamus-pituitary-adrenal axis
HPG axis	: hypothalamus-pituitary-gonadal axis
Hsp90	: Heat shock protein 90
ICAM	: Intracellular adhesion molecule
IDB-1	: Inhibitor DNA Binding-1
IEJ	: Intra epithelial junctions
IGF	: insulin-like growth factor
IL	: Interleukin
IMG	: Intussusceptive microvascular growth
IMT	: Intimal medial thickness
iNOS	: inducible nitric oxide synthase
JAM	: Junctional adhesion molecule
LAM	: Leukocyte adhesion molecule
LDL	: Low density lipoprotein
LFA	: Leucocyte function-associated molecule
LFA-1	: Leucocyte function antigen-1
L-NMMA	: NG-monomethyl-L-arginine
LPA	: Lysophosphatidic acid
LPS	: Lipopolisaccharida
LSEC	: Liver sinusoidal endothelial cells
LTB4	: leucotriene
MAdCAM-1	: Mucosal addressin cells adhesion molecules
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
mCSF	: Monocyte colony stimulating factor
MCSF	: Macrophage colony-stimulating factors
MLC	: myosin light chain
MLCK	: Phosphorylates myosin light chain kinase
MMP	: Matrix metalloproteinase
MnSOD	: Manganese super oksida dismutase
MP	: Microparticles /mikropartikel
NALT	: Nasal-associated lymphoid tissue
NANC	: Nonadrenergic noncholinergic

NCC	: Sodium chloride cotransporter
NEFA	: Nonesterified fatty acids
NF- κ B	: Nuclear factor- κ B
NHE3	: Sodium hydrogen exchanger 3
NK cell	: Nature killer cell
nNOS	: neuronal nitric oxide synthase
NO	: Nitric Oxide/Oksida nitrat
Nrf2	: Nuclear factor erythroid-derived-like 2
OPC	: Oligomeric procyanidins
oxLDL	: Oxidized Low density lipoprotein
PAF	: Platelet-activating factor
PAI-1	: Type 1 plasminogen activator inhibitor
PAI-2	: Plasminogen activator inhibitor-2
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PAR-1	: Protease activated receptor-1
PC	: protein C
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PE	: Preeklampsi
PECAM	: Platelet endothelial cell adhesion molecule
PGI ₂	: Prostaglandin
PIGF	: Placental growth factor
PI3-K	: Phosphatidylinositol 3-kinase
PIP ₂	: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP ₃	: Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate
PJK	: Penyakit jantung coroner
PLA ₂	: Fosfolipase A ₂
PKA	: Protein kinase A
PKC	: Protein kinase C
PMP	: Platelet microparticles
PS	: Protein S
RAAS	: Renin angiotensin aldosterone system
RANK	: Receptor activator of nuclear factor- κ B

RhoGTP-ase	: Rho-guanosine-5'-triphosphate-ase
RH-PAT	: Reactive hyperemiaperipheral arterial tonometry
ROS	: Reactive oxygen species
SAA	: Serum amyloid A protein
sFLT-1	: soluble fms-like tyrosine kinase 1
SHBG	: Sex hormone-binding globulin
S-NO	: S-nitrosyl
SR	: Scavenger receptor
TF	: Tissue factor
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor
TGF- β	: Transforming growth factor- β
Tie2	: Angiopoietin tyrosine kinase
TIMP	: Tissue inhibitors of metalloproteinases
TJ	: Tight junction
TLR	: Toll-like receptors
TNF- α	: Tumour necrosis factor- α
t-PA	: Tissue plasminogen activator
TXA ₂	: Thromboxane A ₂
uPA	: urokinase-plasminogen activator
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor
VLDL	: Very low-density lipoprotein
VSMC	: Vascular smooth muscle cell
VTE	: Vein thrombo emboli
VVOs	: vesiculo-vacuolar organelles
vWF	: von Willebrand factor

BAB 1 PENDAHULUAN

Permukaan luar tubuh, rongga-rongga bagian dalam tubuh, dan saluran-saluran yang terdapat dalam tubuh baik yang berhubungan dengan dunia luar seperti sistem respirasi, sistem pencernaan dan sistem genitourinarius, atau yang tidak berhubungan dengan dunia luar seperti sistem kardiovaskuler dan sistem limfatika, ditutupi atau dilapisi oleh epitel.

Sel epitel membentuk jaringan epitel yang terdiri dari dua jenis, yaitu: jaringan epitel yang menutupi atau melapisi permukaan luar tubuh dan saluran organ internal dan jaringan epitel kelenjar yang mengeluarkan hormon atau produk lainnya. Epitel memiliki berbagai struktur dan jenis sel, tergantung pada lokasi dan fungsinya.

Fungsi utama dari epitel adalah: 1. melindungi jaringan yang terletak dibawahnya dari radiasi, kekeringan, toksin, invasi patogen dan trauma fisik; 2. mengatur regulasi dan pertukaran bahan kimia antar sel dan antara jaringan dengan rongga tubuh; 3. mensekresi hormon ke dalam sistim pembuluh darah; 4. mensekresi keringat, mukus, enzim, dan produk lain melalui saluran kelenjar; 5. deteksi sensasi ; 6. reseptor untuk indra khusus seperti penciuman, alat kecap, pendengaran dan penglihatan (Ross and Pawlina,2016)

Sel epitel memiliki karakteristik sebagai berikut:

1. Setiap sel memiliki tiga sisi yang berhubungan dengan fungsinya, yaitu bagian apikal yang bebas, bagian lateral yang berhubungan dengan sel berdekatan, dan bagian basal
2. Setiap sel berhubungan dengan sel yang lain melalui molekul adesi spesifik yang disebut *cell junctions*
3. Setiap bagian basal sel melekat pada membrana basalis, yang merupakan jaringan bukan sel, dan membentuk lapisan yang dari protein- polisakarida
4. Sel epitel memiliki sedikit material intraseluler, membentuk jaringan epitel yang avaskuler, sehingga pertukaran nutrisi dan limbah terjadi melalui proses difusi dari jaringan ikat berdekatan terutama membran basalis

Bagian lateral sel epitel berhubungan erat dengan sel yang bersebelahan karena setiap bagian lateral sel memiliki struktur yang membentuk tonjolan dan lekukan atau invaginasi, di samping itu terdapat molekul protein dan lemak yang unik disebut yang disebut *Cell adhesion molecules* (CAMs).

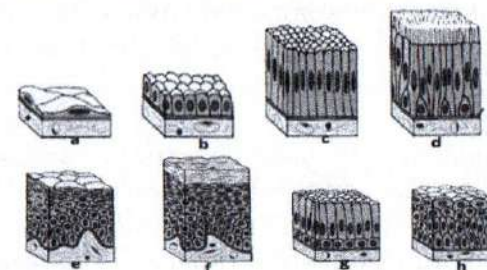
Pada tempat tertentu di tubuh terdapat epitel yang tidak memiliki permukaan bebas dan terletak berkelompok sebagai jaringan epiteloid. Jaringan epiteloid berasal dari progenitor sel mesenkim dan berfungsi sebagai kelenjar endokrin, seperti sel Leydig pada testis, sel lutein pada ovarium, pulau Langerhans pada pankreas, sel parenkim kelenjar adrenal, lobus anterior hipotalamus dan sel epiteloretikular pada timus.

Klasifikasi epitel ditentukan berdasarkan bentuk sel dan jumlah lapisan sel. Berdasarkan bentuknya, terdapat empat jenis sel yaitu:

1. Sel skuamosa atau sel gepeng yang berbentuk pipih dengan inti terletak di dekat permukaan atas
2. Sel kuboid adalah kubus yang berbentuk segi enam dengan inti bulat terletak di tengah. Sel-sel ini menghasilkan sekret seperti keringat atau absorpsi seperti zat-zat makanan pada saluran cerna
3. Sel kolumnar atau silindris yang memiliki bentuk sel tinggi dengan inti oval dekat membran basal. Sel-sel tebal berfungsi melindungi jaringan di bawahnya atau dapat berfungsi untuk menyerap zat-zat. Pada beberapa organ, sel kolumnar memiliki mikrovili pada permukaan bebas yang berfungsi meningkatkan luas permukaan untuk absorpsi, sementara pada organ lain berfungsi untuk membantu pergerakan zat pada permukaan sel seperti mukosa pada saluran sistem respirasi.
4. Sel transisional yang memiliki variasi dari bentuk pipih dan tinggi, sehingga organ menyesuaikan dengan volume organ.

Berdasarkan jumlah lapisan sel, terdapat dua jenis, yaitu epitel selapis, dimana sel tersusun dalam satu lapis, dan epitel berlapis, dimana epitel tersusun dari beberapa lapisan. Disamping itu dikenal jenis epitel bertingkat atau epitel *pseudostratified*, yang sebenarnya terdiri dari satu lapisan sel yang berbeda ukuran, sehingga memperlihatkan penampilan yang berlapis-lapis.

Nama jaringan epitel termasuk deskripsi dari kedua bentuk dan jumlah lapisan selnya. Adanya silia di permukaan sel juga dapat diidentifikasi dalam nama epitel tersebut. Misalnya, epitel selapis gepeng menggambarkan epitel terdiri dari satu lapisan sel epitel gepeng. Epitel bertingkat kolumnar bersilia menggambarkan satu lapisan sel tinggi *pseudostratified*, yang memiliki silia. Epitel berlapis dinamai berdasarkan bentuk lapisan sel terluar, epitel berlapis gepeng memiliki lapisan terluar dari sel gepeng, meskipun beberapa lapisan dalam terdiri dari kuboid atau sel kolumnar (gambar 1.1). Pada permukaan sel juga terdapat komponen proteksi seperti lapisan keratin atau lapisan korneum, email, dan kutikula



Gambar 1.1: Gambaran epitel dan klasifikasi epitel: a.epitel selapis gepeng, b.epitel selapis kuboid, c.epitel selapis kolumnar atau silindris, d.epitel silindris bertingkat e.epitel berlapis gepeng, f. epitel berlapis gepeng dengan lapisan korneum, g.epitel berlapis silindris, h.epitel transisional (Junqueira and Mescher, 2016)

Pada berbagai organ tubuh terdapat epitel dengan berbagai fungsi yang berbeda, seperti: fungsi proteksi, sekresi, absorpsi, transportasi, dan reseptor. Kulit berfungsi sebagai proteksi, tersusun dari berlapis-lapis epitel gepeng dengan lapisan keratin atau lapisan korneum di bagian luarnya yang berfungsi untuk melindungi permukaan luar tubuh dari trauma fisik, kimia, suhu maupun mikroba. Epitel yang melapisi lapisan dalam rongga mulut, esofagus dan sebagian rektum dilapisi oleh epitel gepeng berlapis tanpa lapisan korneum. Bagian permukaan rongga tubuh seperti paru-paru dibatasi dari lingkungannya oleh epitel selapis gepeng, saluran cerna dan genitalia oleh epitel silindris, dan saluran urin oleh epitel transisional. Bagian luar kornea dilapisi oleh epitel yang dapat berkembang, dan dengan mudah serta berregenerasi.

Epitel juga membentuk kelenjar eksokrin dan endokrin. Berdasarkan strukturnya, kelenjar eksokrin diklasifikasikan menjadi kelenjar uniseluler dan multiseluler. Kelenjar multiseluler terdiri dari struktur tubuler, bercabang, dan alveolar atau struktur asiner yang membentuk kantong. Epitel kelenjar endokrin mensekresi hormon langsung ke dalam aliran darah. Misalnya, kelenjar tiroid mengeluarkan hormon tiroksin yang masuk ke dalam aliran darah dan kemudian didistribusikan ke seluruh tubuh, untuk berperan dalam merangsang peningkatan laju metabolisme sel-sel tubuh. Epitel kelenjar eksokrin mengeluarkan sekret ke dalam saluran dan membawa sekret ke permukaan epitel, seperti keringat, air liur, air susu ibu, asam lambung, dan enzim pencernaan (van Lommel and Alfons, 2002).

Epitel yang melapisi saluran-saluran didalam tubuh, memiliki struktur berkaitan dengan fungsinya. Saluran cerna dan saluran urinarius memiliki fungsi absorpsi, dimana epitel memiliki struktur mikrovili dipermukaan sel yang berfungsi untuk memperluas permukaan absorpsi dan transportasi. Epitel yang terdapat pada lambung menghasilkan sekret kelenjar untuk membantu pencernaan. Epitel yang melapisi rongga pleura, rongga perikardium dan rongga peritoneum memiliki struktur yang tipis, tapi cukup kuat dan memiliki elastisitas tinggi untuk melindungi organ yang terdapat didalamnya.

Jaringan epitel berasal dari semua lapisan benih embriologis yaitu dari ektoderm misalnya epidermis, endoderm misalnya lapisan saluran pencernaan, dan mesoderm misalnya lapisan bagian dalam rongga tubuh. Berdasarkan asal embriologis epitel yang melapisi rongga tubuh tersebut, maka lapisan jaringan epitel rongga tubuh tersebut disebut mesotelium. Pengecualian dari epitel yang asal embriologisnya mesoderm, adalah epitel yang melapisi pembuluh darah, pembuluh limf dan jantung, dimana sel-sel tersebut bukan disebut mesotelium, tetapi disebut sebagai endotelium (Ross and Pawlina, 2011).

Perbedaan berdasarkan asal embrio tersebut bukan karena ada perbedaan karakteristik dalam struktur mikroskopis epitel antara endoderm, mesoderm atau ektoderm, tetapi karena epitel yang berasal dari mesoderm pada sistem kardiovaskuler memperlihatkan struktur yang berbeda dalam kondisi patologis.

Epitel pada tempat-tempat tertentu memiliki nama yang spesifik, yaitu:

1. Endotelium, merupakan epitel yang melapisi sistem pembuluh darah dan pembuluh limf
2. Endokardium, merupakan epitel yang melapisi atrium dan ventrikel
3. Mesotelium, merupakan epitel yang membungkus rongga-rongga yang terdapat dalam tubuh seperti rongga abdomen, rongga pleura dan rongga perikardium

Endotelium, endokardium dan mesotelium merupakan epitel selapis gepeng, kecuali pada venula postkapiler pada organ limfoid dimana epitelnya berbentuk kuboid, dan dikenal sebagai *high endothelial venule* (HEV). Struktur khusus endotel pada HEV menyebabkan sel limfosit dapat keluar secara spontan dari dalam pembuluh darah ke jaringan limfoid, mekanisme ini dikenal sebagai mekanisme *homing* dari limfosit pada respon imun. Pada beberapa organ seperti glomerulus ginjal dan *blood-brain barrier* (BBB) terdapat sel endotel yang berdiferensiasi membentuk struktur yang unik, yang berhubungan dengan fungsi khusus sebagai filter.

Lapisan sel endotel saat ini tidak lagi dipandang sebagai struktur jaringan pasif, melainkan telah diketahui sebagai jaringan yang dinamis, berperan penting dalam fungsi homeostasis dalam menjaga keseimbangan fisiologis dan pada patogenesis terjadinya penyakit. Lokasi anatomis endotelium yang berada di antara darah dan dinding pembuluh darah, berperan sebagai regulasi pembuluh darah atau vasoregulasi, permeabilitas yang selektif untuk sel-sel haematopoietik dan nutrisi. Nutrisi dan makromolekul dapat mengalir keluar dari aliran darah melalui ruang-ruang antara sel endotel. Nutrisi secara aktif diangkut melalui proses transitisasi melalui sel-sel endotelium. Endotelium bertanggung jawab untuk mengatur pertumbuhan jaringan ikat di sekitarnya.

Dalam keadaan tidak aktif, endotel dapat mencegah proliferasi otot polos dengan sekresi *transforming growth factor- β* (TGF- β), dan bila teraktivasi, dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel, dimana endotel akan memproduksi sitokin yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan sehingga menyebabkan proliferasi otot polos yang tidak terkendali. Peningkatan sekresi *platelet-derived growth factor* (PDGF) bersama dengan *insulin-like growth factor* (IGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) oleh endotelium yang teraktivasi

memiliki efek mitogenik pada sel otot polos, dan berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Aktivasi endotel dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti kelainan produksi sitokin setempat, infeksi virus, pembentukan radikal bebas atau oksidasi lipid. Gangguan fungsi endotel berperan pada patogenesis beberapa penyakit, seperti aterosklerosis, metastasis kanker, inflamasi dan hipertensi. Antibodi anti-endotel telah terdeteksi pada beberapa penyakit seperti diabetes melitus, penyakit Raynaud, skleroderma, penyakit Kawasaki, vaskulitis dan reaksi penolakan transplantasi. Hal ini merupakan indikasi peran endotel pada penyakit-penyakit tersebut (Behrendt and Ganz, 2002; Hansson and Hermansson, 2011).

Sel endotel yang cedera atau menua akan terlepas kedalam aliran darah, dan dengan ditemukannya sel endotel bebas dalam sirkulasi menunjukkan bukti bahwa terjadi proses apoptosis atau nekrosis dari sel endotel. Hilangnya sel endotel atau hilangnya integritas sel endotel akibat cedera atau akibat proses menua memberikan sinyal stimulasi terhadap sel sehat disekitarnya untuk berreplikasi dan migrasi. Namun bagaimana sel tersebut berada pada lokasi cedera belum diketahui secara pasti. Sel induk dari sumsum tulang yang disebut *endothelial progenitor cells* (EPCs) merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel, berperan penting pada neoendotelisasi dan neovaskularisasi. Dari hasil penelitian, ditemukan EPC yang tinggi dalam sirkulasi pada penyakit kardiovaskuler yang berhubungan dengan disfungsi endotel. Hal ini membuktikan bahwa EPC berperan pada proses penggantian ataupun regenerasi dari sel endotel yang hilang akibat cedera (Yoder, 2010; Chong *et al*, 2016).

BAB 2 ENDOTEL

Istilah endotelium diperkenalkan pertama kali pada tahun 1865 oleh seorang ahli anatomi Wilhemm His dari Swiss. Sebelumnya, Hippocrates dan Galen telah mengemukakan bahwa pembuluh darah terdiri dari arteri dan vena yang tidak berhubungan, sampai 1500 tahun kemudian saat William Harvey pada tahun 1628 membuktikan bahwa arteri dan vena sebenarnya terhubung dalam sistem sirkulasi tertutup. Setelah ditemukannya mikroskop, Marcello Malpighi pada tahun 1661 memperlihatkan struktur kapiler dengan lapisan endotelium dan membran basalis.

Endotelium merupakan lapisan tipis sel yang melapisi permukaan bagian dalam dari sistem kardiovaskuler, sistem limfatika dan jaringan yang melapisi rongga-rongga dalam tubuh. Endotelium membentuk batas antara darah dalam lumen dengan dinding pembuluh darah dan jantung, atau cairan limf atau getah bening dalam lumen dengan dinding pembuluh limf. Sel-sel yang membentuk endotelium disebut sel endotel. Sel endotel yang berkontak langsung dengan darah, disebut sel endotel vaskuler, sedangkan yang berkontak langsung dengan getah bening yang dikenal sebagai sel endotel limfatik. Sel endotel vaskuler membatasi seluruh sistem peredaran darah, mulai dari jantung, pembuluh darah besar, sedang, kecil, sampai kapiler. Sel ini memiliki fungsi yang sangat berbeda dan unik yang penting pada histofisiologi kardiovaskuler. Endotelium yang melapisi permukaan dalam rongga jantung disebut endokardium (Aird, 2007).

Dalam tubuh manusia dewasa terdapat sekitar 60.000 mil pembuluh darah yang terdiri dari arteri, vena dan kapiler. Tunika intima dari pembuluh ini tersusun dari $1-6 \times 10^{13}$ sel endotel dengan berat sekitar 1 kg, dan memiliki luas permukaan antara 300-1000m². Endotel membentuk lapisan tipis *teflon like* yang selain berfungsi untuk membatasi dinding pembuluh darah dengan darah yang mengalir didalamnya juga berfungsi untuk mengatur stabilitas peredaran darah, proses inflamasi dan koagulasi. Sejak tahun 1970-an endotelium bukan lagi dianggap hanya sebagai lapisan pembatas pasif antara dinding saluran dengan isinya, tetapi endotelium merupakan lapisan yang sangat aktif secara metabolik. Endotelium berperan penting

DAFTAR PUSTAKA

- Adamson RH, Sarai RK, Altangerel A, Clark JF, Weinbaum S, Curry FE. Microvascular permeability to water is independent of shear stress, but dependent on flow direction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013;304: 1077-1084,
- Ager A. High Endothelial Venules and Other Blood Vessels: Critical Regulators of Lymphoid Organ Development and Function. *Front. Immunol.*, 2017;8.45:1-16
- Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.*, 2004; 95: 884-891
- Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003; 101:3765-3777
- Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium II. Representative Vascular Beds. *Circulation Research*. 2007;100:174-190
- Aird WC. Endothelial Cell Heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2012; 2.1: 1-13
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K. and Walter P. Molecular biology of the cell. *Ann Bot.*, 2003 ; 91.3: 401-412
- Alphonsus CS and Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*, 2014; 69: 777-784
- Amanda L. Aloia, Alexander M. Abraham, Claudine S. Bonder, et al. Dengue Virus-Induced Inflammation of the Endothelium and the Potential Roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators of Inflammation*, 2015; 2015:1-13
- Aman J, Weijers EM, van Nieuw Amerongen GP, Malik AP, and van Hinsbergh VWM. Using cultured endothelial cells to study endothelial barrier dysfunction: Challenges and opportunities. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* Published , 2016;311. 2:453-466
- Anderson TJ. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *Canadian Journal of Cardiology*, 2006;22:72-80
- An G, Wang H, Tang H . "P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice," *Circulation*, 2008;117. 25:3227-3237
- Avogaro A and Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clinica Chimica Acta*, 2005;360.1: 9-26
- Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016; 15: 275-292
- Ballabh P, Braun A, and Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, 2004; 16:1 - 13
- Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):591-602
- Baudino TA, McKay C, Pendeville-Samain H, Nilsson JA, Maclean KH, White UL, et al. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression. *Genes Dev.*, 2002; 16.19: 2530-2543.
- Behrendt D and Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.*, 2002 ;90.10C:40-48
- Berezin A, Kremzer A, Berezina T, Martovitskaya Y and Gromenko O. The Pattern of Circulating Microparticles in Diabetes Mellitus Patients with Known Subclinical Atherosclerosis. *Clin Med Biochemistry*, 2015;1.1:1-6
- Berk BC, Min W, Yan C, Surapisitchat J, Liu Y and Hoefen R. Atheroprotective mechanisms activated by fluid shear stress in endothelial cells. *Drug News Perspect*, 2002;15.3: 133-136
- Bertolino P, McCaughan GW and Bowen DG. Special Feature Role of primary intrahepatic T-cell activation in the 'liver tolerance effect'. *Immunology and Cell Biology*, 2002; 80: 84-92
- Boden G, Rao AK. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the tissue factor pathway of blood coagulation. *Curr Diab Rep*. 2007;7:223-227.
- Boeldt DS and Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.*, 2017; 232:27-44